



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
CAMPUS DIADEMA



THATIANE UETI

FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DOS  
MEDICAMENTOS E TIPOS DE ESTUDOS APLICADOS NA  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

DIADEMA

2018

THATIANE UETI

FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DOS  
MEDICAMENTOS E TIPOS DE ESTUDOS APLICADOS NA  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como exigência  
parcial para obtenção do título  
de Bacharel em Farmácia, ao  
Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e  
Farmacêuticas da Universidade  
Federal de São Paulo – Campus  
Diadema.

Orientador: Paulo Roberto Regazi Minarini

DIADEMA

2018

Ueti, Thatiane

**Fatores que afetam a estabilidade dos medicamentos e tipos de estudos aplicados na indústria farmacêutica** / Thatiane Ueti. -- Diadema, 2018. **37 f.**

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2018.

Orientador: Paulo Roberto Regazi Minarini

1. Estabilidade de medicamentos. 2. Estudos de estabilidade. 3. Medicamentos. I. Título.

CDD 615.1901

THATIANE UETI

FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DOS  
MEDICAMENTOS E TIPOS DE ESTUDOS APLICADOS NA  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Regazi Minarini - Universidade Federal de São Paulo –  
Campus Diadema

---

Prof. Dr. Marcelo Dutra Duque - Universidade Federal de São Paulo – Campus  
Diadema

---

Prof. Dra. Helena O. Ferraz - Universidade Federal de São Paulo – Campus  
Diadema

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por sempre estarem ao meu lado, por nunca medirem esforços para que eu alcançasse os meus sonhos, por todo apoio, amor incondicional e paciência.

Aos meus familiares por sempre estarem por perto e vibrarem com cada conquista alcançada por mim.

Ao meu namorado, Felipe Oshima Kogati, por todo apoio e paciência em momentos de dificuldade e aflição.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Regazi Minarini, por ter me aceito como orientanda, pelo profissionalismo, direcionamento e orientação durante a realização deste trabalho.

## RESUMO

A estabilidade é um dos parâmetros mais importantes a ser avaliado durante o desenvolvimento de um produto farmacêutico. Por meio dos estudos de estabilidade é possível avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, tanto em fase de desenvolvimento quanto aqueles que já estão disponíveis no mercado farmacêutico. Nos estudos de estabilidade são realizadas análises físico-químicas em amostras que foram submetidas às condições controladas em uma câmara climática, que é capaz de simular a situação mais crítica de armazenamento para o medicamento, levando em conta que ele pode ser comercializado mundialmente. Nestas análises físico-químicas são avaliadas, em geral, a parte de aparência do produto, que deve se manter como no período inicial do estudo, e a parte relacionada ao efeito terapêutico e toxicidade do medicamento, através do controle da possível queda de teor do insumo farmacêutico ativo e formação dos produtos de degradação. O objetivo do presente trabalho é descrever e evidenciar os fatores que afetam a estabilidade dos medicamentos e a importância da realização correta dos estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos. É válido enfatizar a importância da realização correta destes estudos de estabilidade, de modo que a indústria responsável pelo medicamento a ser comercializado possa garantir a qualidade e eficácia do tratamento e a segurança do paciente.

Palavras-chave: Estabilidade. Estudos de estabilidade. Indústria farmacêutica.

## ABSTRACT

Stability is one of the most important evaluated parameters during the drug development. Through the stability, it is possible to evaluate the quality, security and drug's efficiency which drugs that are in its development stages and already in the market. During the stability studies physical-chemical tests are performed on the samples that were exposed to controlled conditions in stability chambers, to simulate the most critical conditions of drug's storage, thinking about the all kind of conditions it can be exposed when worldwide sold. In the physical-chemical tests it's evaluated the product appearance, that shouldn't be different of the studies' beginning, therapeutic efficacy and toxicity of the drug are evaluated by the control of the active pharmaceutical ingredient's (API) possible decay and formation of degradation products. The subject of this work is to describe and evidence the main factors that affect the stability of the drugs and the importance of correct realization of the stability studies of pharmaceutical products. It is important to emphasize the relevance of the stability studies to the industry, so it is possible to guarantee the quality and efficiency of the treatment and the security of the patient.

Keywords: Stability. Stability studies. Pharmaceutical industry.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	5
<b>ABSTRACT</b>	6
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	9
<b>LISTA DE QUADROS</b>	10
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	11
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	13
2.1. ESTABILIDADE DO PRODUTO FARMACÊUTICO	13
2.1.1. Estabilidade química	14
2.1.2. Estabilidade física	14
2.1.3. Estabilidade microbiológica	15
2.1.4. Estabilidade terapêutica	15
2.1.5. Estabilidade toxicológica	15
2.2. FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS	15
2.2.1. Fatores Extrínsecos	15
2.2.1.1. Temperatura	15
2.2.1.2. Umidade	16
2.2.1.3. Luz	16
2.2.1.4. Gases Atmosféricos	16
2.2.2. Fatores Intrínsecos	17
2.2.2.1. Hidrólise	17
2.2.2.2. Oxidação	17
2.2.2.3. Fotólise	17
2.2.3. Fatores Inerentes à Formulação	18
2.2.3.1. Polimorfismo	18
2.2.3.2. Incompatibilidade	19
2.2.3.3. pH	19
2.2.3.4. Tamanho de Partícula	20
2.2.3.5. Vaporização	20
2.2.3.6. Processo de Fabricação	21
2.2.3.7. Material de Embalagem	21
2.2.3.8. Transporte	21



2.3.	TIPOS DE ESTUDOS APLICADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA ..	22
2.3.1.	Estudos de Estabilidade Acelerada.....	22
2.3.2.	Estudos de Estabilidade de Longa Duração .....	23
2.3.3.	Estudos de Estabilidade de Acompanhamento .....	23
2.3.4.	Estudos de Estabilidade de Uso.....	23
2.3.5.	Estudos de Fotoestabilidade .....	24
2.3.6.	Condições de armazenamento .....	25
2.4.	CONDIÇÕES CLIMÁTICA E DE ARMAZENAMENTO NO BRASIL .....	25
2.5.	DIRETRIZ PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA.....	26
2.5.1.	Disposições Gerais .....	26
2.5.1.1.	Produtos Importados.....	28
2.5.1.2.	Estudo de Fotoestabilidade e Modelos Reduzidos de Plano de Estudo de Estabilidade .....	28
2.5.1.3.	Relatório de Estudo de Estabilidade .....	29
2.5.1.4.	Critérios de Avaliação .....	30
2.5.2.	Seleção de Lotes.....	31
2.5.3.	Frequência dos Testes.....	32
2.5.3.1.	Estudo acelerado .....	32
2.5.3.2.	Estudo de longa duração .....	32
2.5.3.3.	Estudo de acompanhamento .....	32
2.6.	MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA.....	32
3.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	34
4.	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Determinação do valor de pH para uma estabilidade máxima de fármacos.....	20
---	----

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Quadro de tipos de Estabilidade.....	13
<b>Quadro 2</b> - Quadro de condições de armazenamento de acordo com o estudo a ser realizado.....	23
<b>Quadro 3</b> - Quadro de Parâmetros para realização de estudos de estabilidade....	27

## 1. INTRODUÇÃO

A estabilidade farmacêutica segundo a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), “*é a capacidade de um produto farmacêutico reter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados ao longo de sua vida útil*”.<sup>1</sup>

Fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, e também fatores relacionados ao próprio produto, como propriedades físicas e químicas, forma farmacêutica, composição, processo de fabricação, composição e propriedades dos materiais de embalagem, são fatores que geralmente afetam a estabilidade da maioria dos produtos farmacêuticos. Portanto, a influência de cada fator na estabilidade do produto em estudo deve ser analisada durante os estudos de estabilidade.<sup>2</sup>

Um dos métodos mais eficazes para a avaliação, previsão e prevenção de futuros problemas relacionados à qualidade, segurança e eficácia do produto durante todo o prazo de validade, é a avaliação da estabilidade do produto farmacêutico. Uma vez que, a perda da estabilidade pode acarretar em perda do efeito terapêutico e também em aumento da formação de produtos de degradação, podendo causar toxicidade. Desta forma, é imprescindível que seja realizado o monitoramento da queda da concentração do insumo farmacêutico ativo, que pode gerar perda de atividade terapêutica, e da formação de produtos de degradação, que pode acarretar tanto em perda de atividade terapêutica quanto em toxicidade.<sup>3</sup>

Os estudos de estabilidade são preconizados com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do produto farmacêutico dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores que afetam a estabilidade em função do tempo.<sup>4,5 e 6.</sup>

Os estudos de estabilidade são classificados como acelerado, de longa duração e de acompanhamento.<sup>2</sup> O estudo acelerado foi desenvolvido para avaliar o produto com o aumento da velocidade de degradação química e a modificação física de uma substância, e alterações de características no produto farmacêutico pela

utilização de condições drásticas de armazenamento, com a finalidade de monitorar as reações de degradação e estimar o prazo de validade nas condições normais de armazenamento.<sup>7</sup> Já o estudo de longa duração é realizado em condições normais de armazenamento, com o objetivo de validar os resultados obtidos no estudo acelerado com relação às características físicas, químicas e microbiológicas do produto, durante e após o prazo de validade.<sup>2 e 7</sup> O estudo de acompanhamento foi projetado para verificação do produto farmacêutico de linha, que deve estar mantendo suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.<sup>2</sup>

São realizados também, mais dois tipos de estudo, o estudo de estabilidade de uso e o estudo de fotoestabilidade, que serão discutidos durante a revisão da literatura.<sup>14</sup> Todos os estudos são realizados com o produto em sua embalagem primária, na qual serão comercializados.<sup>2</sup>

O presente trabalho tem como objetivo descrever e evidenciar os principais fatores que afetam a estabilidade dos medicamentos e a importância da realização correta dos estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos de acordo com a exigência da Resolução RE nº 1 de 2005, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), utilizando métodos validados de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166 de 2017, da ANVISA.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. ESTABILIDADE DO PRODUTO FARMACÊUTICO

A estabilidade do produto farmacêutico é a extensão em que este é capaz de reter, dentro dos limites especificados e dentro do seu prazo de validade, as mesmas propriedades e características que possuía no momento em que foi fabricado.<sup>8</sup> O período de tempo compreendido entre a fabricação do produto farmacêutico até aquele em que sua potência não seja inferior a 90%, é considerado como prazo de validade do produto, mas desde que os produtos de degradação estejam todos seguramente identificados e quantificados, e que seus respectivos efeitos sejam previamente reconhecidos garantindo que a qualidade, eficácia e segurança do produto esteja dentro do especificado.<sup>8 e 9.</sup> Existem cinco importantes tipos de estabilidade, que estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Quadro de tipos de Estabilidade.<sup>8</sup>

<b>Tipos de Estabilidade</b>	<b>Condição a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico</b>
<b>Química</b>	A integridade química e a potência (doseamento e impurezas/produtos de degradação), indicadas na embalagem.
<b>Física</b>	As propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade, entre outras.
<b>Microbiológica</b>	A esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
<b>Terapêutica</b>	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.
<b>Toxicológica</b>	Não deve ocorrer aumento de toxicidade.

### *2.1.1. Estabilidade química*

A estabilidade química é o aspecto mais importante da estabilidade farmacêutica, pois está diretamente relacionada com a estrutura química do fármaco. A integridade química e a potência do fármaco devem ser mantidas até o final do prazo de validade do produto farmacêutico, podendo haver uma perda de potência e formação de produtos de degradação dentro dos limites de especificação.<sup>8</sup> Este parâmetro é controlado através de análises químicas quantitativas de doseamento e produtos de degradação, que devem ser realizadas nos períodos previstos do estudo de estabilidade do produto farmacêutico.<sup>2 e 8.</sup> Determina também as incompatibilidades fármaco-excipiente na formulação, já que normalmente os fármacos não são administrados isoladamente e sim veiculados nos excipientes que constituem a forma farmacêutica, podendo conter mais de um fármaco em associação, tornando necessária a avaliação de incompatibilidade entre fármaco-fármaco também. Desta forma, os fármacos podem reagir entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto.<sup>11</sup> A estabilidade química permite também selecionar as condições de armazenamento e acondicionamento compatíveis com o produto farmacêutico.<sup>8</sup>

### *2.1.2. Estabilidade física*

A estabilidade física está diretamente relacionada com as propriedades organolépticas do medicamento. Consiste na manutenção de suas propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e dispersibilidade inalteradas. Exemplos: aspecto, cor, odor e sabor; aparecimento de cristais em soluções, dureza ou friabilidade em comprimidos, separação de fases em emulsões, entre outros.<sup>8</sup>

### *2.1.3. Estabilidade microbiológica*

A contaminação microbiana pode acarretar em perda de estabilidade química e física. Por isso a estabilidade microbiológica deve garantir a esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico.<sup>8</sup>

A conservação da formulação contra a contaminação microbiológica pode ser atingida com a adoção de Boas Práticas de Fabricação, através de um rigoroso controle ambiental e/ou emprego racional de agentes conservantes, de modo que os mesmos não mascarem o crescimento microbiano advindo do processo de fabricação, ou que sejam nocivos ao paciente.<sup>8 e 15.</sup>

### *2.1.4. Estabilidade terapêutica*

A atividade terapêutica deve permanecer inalterada, garantindo a eficácia, ou seja, que o medicamento continue exercendo sua função, até o final de seu prazo de validade.<sup>8</sup>

### *2.1.5. Estabilidade toxicológica*

A estabilidade toxicológica deve garantir que não haverá aumento significativo da toxicidade. Podendo assim, garantir a segurança do uso do produto farmacêutico pelo paciente. A toxicidade é monitorada através do controle do aumento de produtos de degradação durante o estudo de estabilidade do produto farmacêutico.<sup>8</sup>

## *2.2. FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS*

A estabilidade de um fármaco e da forma farmacêutica na qual está veiculado pode ser afetada por diversos fatores, que serão citados a seguir.

### *2.2.1. Fatores Extrínsecos*

#### *2.2.1.1. Temperatura*

A temperatura é o mais importante dentre os fatores ambientais envolvidos na degradação de produtos farmacêuticos, por ser a condição de degradação mais comum entre eles, sendo que, na maioria dos casos, a velocidade de degradação



química aumenta com o aumento da temperatura, não existindo um acondicionamento capaz de protegê-los dos efeitos do calor.<sup>10</sup> A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento: em temperatura ambiente, sob refrigeração ou congelamento.<sup>10 e 19.</sup>

#### *2.2.1.2. Umidade*

Assim como a temperatura, a umidade também é outro fator ambiental comum entre os produtos farmacêuticos que exerce grande influência na estabilidade destes. Fármacos higroscópicos são muito suscetíveis aos efeitos de degradação causados pela umidade relativa do ar (UR), mas não apenas estes são sensíveis a este fator. Fármacos não higroscópicos também sofrem alterações, principalmente quando a umidade é associada aos efeitos de temperatura. A umidade pode promover reações de hidrólise e afetar a cinética de degradação de fármacos, exercendo grande influência na estabilidade de medicamentos sólidos ou semi-sólidos. A influência deste fator, no entanto, pode ser reduzida pela utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachês com dessecante ao recipiente de acondicionamento.<sup>11</sup>

#### *2.2.1.3. Luz*

A luz é outro fator ambiental que pode afetar a estabilidade do produto farmacêutico. A intensidade e determinados comprimentos de onda podem fornecer a  $E_a$  (Energia de ativação) necessária para desencadear reações de degradação, como a oxidação e a redução, rearranjo de anéis, polimerização, rupturas de ligações, isomerizações e racemizações e promover a instabilidade farmacêutica. A escolha correta do tipo de embalagem para o acondicionamento destes produtos farmacêuticos que sofrem efeitos degradantes provenientes da luz, pode minimizar tais efeitos. As embalagens âmbar são comumente empregadas neste tipo de situação.<sup>9,11 e 12.</sup>

#### *2.2.1.4. Gases Atmosféricos*

O oxigênio é o gás atmosférico que exerce maior participação nos processos de degradação química dos fármacos, sendo que este não promove apenas reações

de oxidação, mas também algumas reações de fotodegradação que envolvem mecanismos fotooxidativos e dependem da concentração de oxigênio. A influência do oxigênio na degradação química do produto farmacêutico pode ser reduzida pela remoção do ar contido no interior do recipiente de acondicionamento, seja por seu preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio.<sup>11 e 13.</sup>

### *2.2.2. Fatores Intrínsecos*

#### *2.2.2.1. Hidrólise*

A hidrólise é uma das reações de degradação mais comumente observada nos produtos farmacêuticos. Uma vez que, muitos fármacos possuem em sua estrutura grupamentos funcionais que são muito suscetíveis à ela, como ésteres, amidas, amidas substituídas, lactonas e lactamas.<sup>11</sup>

#### *2.2.2.2. Oxidação*

A oxidação é uma via de degradação química quase inevitável, uma vez que o oxigênio, principal agente oxidante, é abundante em todo o ambiente onde os produtos farmacêuticos são produzidos e armazenados a longo prazo.<sup>11</sup>

Os mecanismos de oxidação dependem da estrutura química do fármaco e da presença de espécies reativas de oxigênio ou outros oxidantes. A maioria das reações de oxidação em produtos farmacêuticos está diretamente relacionada à “auto-oxidação”, que ocorre espontaneamente pela influência inicial do oxigênio atmosférico, que pode evoluir lentamente no início da reação e mais rapidamente no decorrer do processo, como uma reação em cadeia, iniciando-se com a união de uma molécula de oxigênio com uma molécula do fármaco, que se propaga por meio de um radical livre desta última, que poderá atacar outras moléculas do fármaco.<sup>11</sup>

#### *2.2.2.3. Fotólise*

A fotólise é uma reação impulsionada pela absorção de radiação pelo fármaco. As moléculas que absorvem a radiação podem ser os reagentes principais da reação fotoquímica ou os reagentes fotossensibilizadores. Ao passo que, as moléculas transferem a energia absorvida da radiação para outras moléculas que

participarão da reação. Praticamente, todos os fármacos são capazes de absorver radiações eletromagnéticas, situadas na região do espectro correspondente ao UV e visível. Os compostos com grupamentos cromóforos são mais sensíveis às radiações.<sup>12</sup>

A proteção contra a luz visível é mais difícil que a da luz UV, portanto, as substâncias cujos máximos de absorção se encontram mais próximas da luz visível serão mais fotolábeis em um produto farmacêutico, como por exemplo, fármacos ou medicamentos que possuem moléculas que contêm oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Os compostos com grupos cromóforos, tais como nitro, nitroso, cetonas, sulfonas, duplas ou triplas ligações conjugadas também são sensíveis à radiação. Quanto maior o número desses cromóforos na molécula e especialmente se estão conjugados, mais sensíveis eles serão.<sup>9</sup>

### *2.2.3. Fatores Inerentes à Formulação*

#### *2.2.3.1. Polimorfismo*

As diferentes formas cristalinas de um mesmo fármaco, que possuem diferentes energias de cristalização, é denominada como polimorfismo. Essas diferentes formas cristalinas são chamadas de polimorfos, que possuem propriedades distintas entre eles, como o ponto de fusão, a solubilidade e a compressibilidade.<sup>13</sup>

O polimorfismo é frequentemente encontrado em muitas substâncias farmacêuticas, e a influência dele sobre a estabilidade química de um fármaco polimorfo está diretamente ligada com o estado cristalino em que este se encontra. Diferentes estados cristalinos possuem diferentes níveis de energia livre, e consequentemente, diferentes reatividades químicas. Fármacos que estejam no estado cristalino, possuem um nível mais baixo de energia livre, o que os tornam menos reativos do que fármacos amorfos, que possuem um nível de energia livre mais elevado.<sup>11</sup>

#### 2.2.3.2. Incompatibilidade

Os fármacos nunca são administrados isoladamente, eles são veiculados nos excipientes que constituem a formulação farmacêutica, e podem ou não estar associados com um ou mais fármacos. Desta forma, eles podem sofrer reações entre fármacos ou com um ou mais excipientes da formulação, afetando a estabilidade do produto final.<sup>11</sup> Um exemplo de incompatibilidade bem comum é da lactose (excipiente) com fármacos que possuam grupamentos com amina livre em sua estrutura.

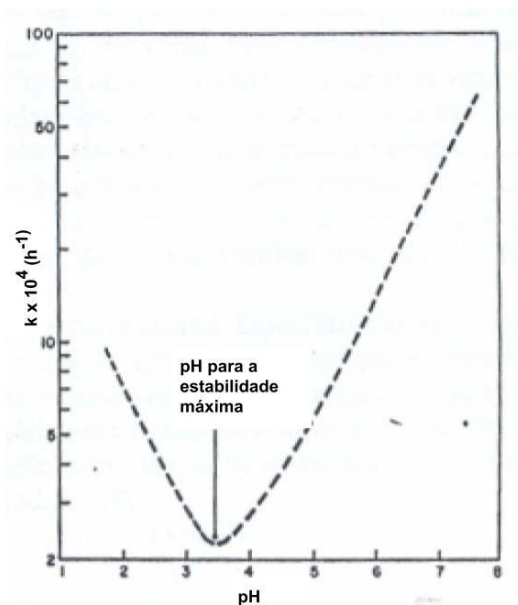
De forma a evitar este tipo de interferência na estabilidade do produto final, as indústrias farmacêuticas realizam o estudo de compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-excipiente durante o desenvolvimento da formulação farmacêutica, e também podem buscar e apresentar literaturas técnico-científicas como complementares.<sup>16</sup>

#### 2.2.3.3. pH

As principais reações envolvidas na degradação dos fármacos são a hidrólise e a oxidação e ambas são catalisadas por ácidos e/ou bases, o que explica a grande influência do pH na estabilidade do fármaco. O pH é capaz de acelerar ou diminuir a velocidade destas reações de degradação do fármaco.<sup>12</sup>

A influência do pH sobre estas reações de degradação pode ser determinada observando-se a Figura 1. A degradação do fármaco é determinada representando-se o logaritmo da velocidade de reação em função do pH, como apresentado na Figura 1. O ponto de inflexão desta curva, representa o valor de pH para o qual o fármaco é mais estável. O conhecimento deste ponto, ou da faixa de pH, é muito importante para o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica estável, desde que o pH se encontre dentro dos limites fisiológicos aceitáveis. Depois de determinada a faixa de pH de estabilidade, podem-se acrescentar tampões, o que auxilia na manutenção do valor de pH durante todo o prazo de validade do produto.<sup>12</sup>

Figura 1 - Determinação do valor de pH para uma estabilidade máxima de fármacos.<sup>12</sup>



#### 2.2.3.4. Tamanho de Partícula

A morfologia e o tamanho das partículas dos componentes da formulação também podem interferir na estabilidade química dos produtos farmacêuticos, pois quanto menor a área superficial da partícula, maior a reatividade do produto. Além de exercer influência na estabilidade química, este fator também exerce influência sobre a estabilidade físico-química de diversos produtos farmacêuticos, especialmente de suspensões e emulsões, promovendo alteração na aparência do produto, na biodisponibilidade e na uniformidade de dose.<sup>13</sup>

#### 2.2.3.5. Vaporização

A perda do solvente ou líquido da formulação farmacêutica é denominada vaporização. A vaporização aumenta com o aumento da temperatura, de modo que, quando o solvente ou líquido da formulação é vaporizado, pode acarretar em um aumento da concentração do fármaco e, conseqüentemente, a uma sobredosagem se administrado nesta condição. Além disto, outro fenômeno crítico pode ocorrer, a perda do solvente pode gerar uma precipitação caso a solubilidade do fármaco no veículo seja excedida.<sup>13</sup>

#### *2.2.3.6. Processo de Fabricação*

O processo de fabricação pode afetar a estabilidade do produto farmacêutico final. Uma vez que, durante este processo o produto entra em contato com diversas matérias-primas, equipamentos e com fatores ambientais que podem interferir na sua estabilidade. Com o objetivo de garantir a estabilidade do produto final, é crucial que todos estes interferentes sejam avaliados durante o desenvolvimento do produto e monitorados durante sua produção.<sup>17</sup>

#### *2.2.3.7. Material de Embalagem*

Os materiais de embalagem utilizados para o acondicionamento de produtos farmacêuticos devem ser escolhidos de maneira criteriosa, pois possuem um papel importante na manutenção da estabilidade do produto farmacêutico, uma vez que, os componentes da embalagem podem interagir com o produto farmacêutico promovendo sua instabilidade. Podem e devem proteger o produto farmacêutico de fatores ambientais como umidade, ar e luz, a fim de promover sua estabilidade. Desta forma, é essencial que durante o desenvolvimento de um produto haja a escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e/ou excipientes adequado à formulação farmacêutica. Por estes motivos, os estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos devem ser conduzidos com o produto acondicionado na embalagem proposta para comercialização.<sup>11</sup>

#### *2.2.3.8. Transporte*

O transporte adequado de produtos farmacêuticos, é fundamental para a garantia da estabilidade dos mesmos. De forma geral, as condições de transporte devem ser as mesmas requeridas para o acondicionamento do produto farmacêutico, definidas com base nos resultados dos estudos de estabilidade. Entretanto, flutuações de temperatura e umidade durante o transporte podem ocorrer por conta das diferenças entre as medidas destes fatores durante o dia e a noite, ou entre o interior e exterior dos containers utilizados para o transporte, por exemplo. Desta maneira, durante o transporte nacional ou internacional, é necessário registrar, monitorar e controlar as condições de armazenamento do produto, pois as longas distâncias a serem percorridas podem resultar em um tempo

maior de exposição dos produtos a condições ambientais que não sejam adequadas para a manutenção da estabilidade dos produtos farmacêuticos.<sup>18</sup>

Os resultados dos estudos de estabilidade acelerado e intermediário devem ser utilizados para avaliar os efeitos de pequenas flutuações da temperatura e umidade, possíveis de ocorrerem durante o transporte, e que podem afetar na potência e qualidade dos produtos farmacêuticos.<sup>19</sup>

### *2.3. TIPOS DE ESTUDOS APLICADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA*

Os principais tipos de estudos de estabilidade e objetivos aplicados nas indústrias farmacêuticas, são estabelecidos pela ANVISA, e serão apresentados abaixo.

#### *2.3.1. Estudos de Estabilidade Acelerada*

O estudo de estabilidade acelerada foi projetado com a finalidade de acelerar o processo de degradação química e alterações físicas dos produtos farmacêuticos, através do uso de condições forçadas de armazenamento.<sup>2</sup>

Os resultados obtidos de um estudo de estabilidade acelerada juntamente com os resultados preliminares obtidos do estudo de longa duração podem ser utilizados para avaliação do impacto que os fatores físicos e químicos causam sobre um produto farmacêutico quando este é exposto a condições fora das estabelecidas, ou seja, em condições drásticas de armazenamento por um curto período de tempo. As condições de realização do estudo encontram-se na Quadro 2, de acordo com a condição de armazenamento definida para o produto.<sup>2</sup>

Este tipo de estudo em que se aceleram os processos de degradação do produto farmacêutico vem demonstrando empiricamente e com grande probabilidade de acerto o que ocorreria no produto farmacêutico quando este é submetido a condições normais de armazenamento por longo período. Normalmente, o estudo de longa duração confirma o prognóstico dado pelos resultados do estudo acelerado.<sup>2</sup>

Quadro 2 - Quadro de condições de armazenamento de acordo com o estudo a ser realizado.<sup>14</sup>

**CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO, DE ACOMPANHAMENTO E ACELERADO**

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerada*
-25°C a -15°C	-20°C ± 5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5 ± 3°C	25°C ± 2°C/60%UR ± 5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - produtos de base aquosa	30°C ± 2°C/35%UR ± 5%UR	40°C ± 2°C/25%UR ± 5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) - demais produtos	30°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR	40°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR

\*As temperaturas e umidades relativas (UR) para realização dos estudos são exatamente aquelas descritas nesta tabela. As variações descritas são esperadas e toleradas devido a aberturas das câmaras climáticas.

### *2.3.2. Estudos de Estabilidade de Longa Duração*

Este tipo de estudo foi desenvolvido para que fosse possível realizar a verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados deste estudo são utilizados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.<sup>2</sup>

### *2.3.3. Estudos de Estabilidade de Acompanhamento*

O estudo de estabilidade de acompanhamento é realizado em lotes de linha, ou seja, lotes que já estão disponíveis no mercado farmacêutico. Com a finalidade de averiguar se o produto farmacêutico está mantendo suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.<sup>2</sup>

### *2.3.4. Estudos de Estabilidade de Uso*

Algumas indústrias farmacêuticas acondicionam seus produtos farmacêuticos em embalagens multidoses, o que gerou a necessidade de desenvolver um estudo



que possibilitasse a determinação correta do prazo de validade do produto após aberto. Este estudo adicional deve ser realizado em uma das condições definidas para o estudo de estabilidade de longa duração e deve simular o uso do produto como se estivesse sendo utilizado pelo paciente.<sup>14</sup>

Este estudo deve comprovar a estabilidade do produto durante o período previsto para a permanência do medicamento em sua embalagem primária após abertura, apresentando um resultado inicial, referente ao produto antes ou imediatamente após a abertura da embalagem, e um resultado no final do prazo de uso. Para medicamentos com posologia definida, o estudo deve comprovar a estabilidade pelo período máximo de duração do tratamento, considerando a menor posologia. Para medicamentos sem posologia definida ou de uso esporádico, o estudo deve ser realizado seguindo uma das três opções abaixo:

- até o final do prazo de validade proposto para o produto fechado;
- até que haja reprovação em algum teste; ou
- até o prazo pré-estabelecido de validade após aberto, considerando estudos de estabilidade de uso realizados anteriormente.<sup>14</sup>

Este deverá ser testado, minimamente, nos tempos inicial e final do estudo de estabilidade de longa duração.<sup>14</sup>

#### *2.3.5. Estudos de Fotoestabilidade*

Este estudo tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significativas no produto. São recomendados testes em produto exposto e produto em sua embalagem primária simultaneamente. Em alguns produtos em que tem sido demonstrado que a embalagem primária é completamente fotoprotetora, tais como: tubos de alumínio ou enlatados, os testes não precisam ser realizados mediante levantamento bibliográfico, demonstrando que os componentes da formulação não apresentam problemas de fotoestabilidade. Assim, este produto poderá ser isento do estudo.<sup>14</sup>

#### *2.3.6. Condições de armazenamento*

O termo “condição drástica de armazenamento”, corresponde às condições que são consideradas estressantes para o produto farmacêutico, ou seja, elevada temperatura, umidade, luz e/ou outros fatores capazes de afetar a estabilidade dos produtos farmacêuticos pelo aumento da velocidade de reações de degradação química e/ou física. Os estudos que são conduzidos sob estas condições drásticas de armazenamento, são realizados com o objetivo de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento.<sup>2</sup>

Já o termo “condições normais de armazenamento”, corresponde às condições ambientais nas quais o produto será exposto, como temperatura e umidade relativa, durante a comercialização do produto por todo seu prazo de validade. É através dos estudos de estabilidade de longa duração e de acompanhamento que é possível validar e monitorar, respectivamente, a estabilidade do produto farmacêutico em relação às características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto durante e após vencido o prazo de validade esperado.<sup>2</sup>

#### *2.4. CONDIÇÕES CLIMÁTICA E DE ARMAZENAMENTO NO BRASIL*

Pensando em comercialização mundial, para que fosse possível definir a melhor condição climática para realização dos estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos, dividiu-se o mundo em 4 zonas climáticas, com base na temperatura e umidade relativa de alguns países.<sup>20</sup>

As zonas climáticas que foram definidas pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e suas respectivas condições de armazenamento para estudos de estabilidade de longa duração são:<sup>20</sup>

- **Zona climática I - Temperada**, Condição de armazenamento: 21 °C / 45 % UR

- **Zona climática II - Clima subtropical e mediterrâneo**, Condição de armazenamento: 25 °C / 60 % UR
- **Zona climática III - Clima quente e seco**, Condição de armazenamento: 30 °C / 35 % UR
- **Zona climática IV-a - Clima quente e úmido**, Condição de armazenamento: 30 °C / 65 % UR
- **Zona climática IV-b - Clima quente e muito úmido**, Condição de armazenamento: 30 °C / 75 % UR

O Brasil pertence a zona climática IV-b, que compreende aos países quentes e muito úmidos. As condições climáticas da zona IV-b são definidas como as mais estressantes e, por esta razão, a estabilidade farmacêutica de produtos comercializados mundialmente deve ser avaliada sob esta condição.<sup>20</sup>

As condições de armazenamento atualmente definidas pela ANVISA para realização de estudos de estabilidade de longa duração para produtos objetos de comercialização no Brasil estão estabelecidas na RE 01/05 (Em vigor).<sup>2</sup>

**Condição de armazenamento:** 30 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % de UR

## ***2.5. DIRETRIZ PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA***

As Diretrizes para realização de estudos de estabilidade farmacêutica são guias que se devem ser considerados na hora de realizar um estudo de estabilidade da maneira correta. Elas visam estabelecer procedimentos técnicos para a previsão, determinação ou acompanhamento do prazo de validade de produtos farmacêuticos.<sup>2</sup>

### ***2.5.1. Disposições Gerais***

O prazo de validade de um produto farmacêutico a ser comercializado no Brasil é determinado pelo estudo de estabilidade de longa duração completo, realizado de acordo com as condições definidas na Tabela 3. Porém, por ser um

período de tempo relativamente longo, a Anvisa permite que as indústrias farmacêuticas consigam acelerar o processo de registro do medicamento através do prazo de validade provisório de 24 meses. Para que as indústrias consigam este prazo de validade provisório elas precisam apresentar para a referida agência o relatório de estudo de estabilidade acelerada de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração ou o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses, ambos realizados conforme condições definidas no Quadro 3.<sup>2</sup>

Mesmo considerando um prazo de validade provisório determinado através dos resultados do estudo de estabilidade acelerada, não exclui a necessidade de realizar o estudo de estabilidade de longa duração, em tempo real, para confirmar e validar os resultados da estabilidade e prazo de validade determinados previamente.<sup>2</sup>

Quadro 3 - Tabela de Parâmetros para realização de estudos de estabilidade.<sup>2</sup>

Forma Farmacêutica (FF)	Condição de Armazenamento	Embalagem	Estudo Acelerado	Estudo de Longa Duração
Sólido	15°C - 30°C	Semipermeável	40°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR	30°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR
Sólido	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Semi-sólido	15°C - 30°C	Semipermeável	40°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR	30°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR
Semi-sólido	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Líquidos	15°C - 30°C	Semipermeável	40°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR	30°C ± 2°C/75%UR ± 5%UR
Líquidos	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Gases	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Todas as FF	2°C - 8°C	Impermeável	25°C ± 2°C	5°C ± 3°C
Todas as FF	2°C - 8°C	Semipermeável	25°C ± 2°C/60%UR ± 5%UR	5°C ± 3°C
Todas as FF	- 20°C	Todas	- 20°C ± 5°C	- 20°C ± 5°C

Para que seja concedido o prazo de validade definitivo, o mesmo deve ser confirmado através dos resultados de um estudo de estabilidade de longa duração de 24 meses de duração, protocolado na forma de complementação de informações ao processo de registro. A presença desta documentação no processo é necessária para a renovação do registro.<sup>2</sup>

Todos os tipos de estudos de estabilidade devem ser executados com o produto farmacêutico em sua embalagem primária.<sup>2</sup>

#### *2.5.1.1. Produtos Importados*

Os produtos importados a granel devem ter descritos em seus rótulos a data de fabricação, a validade e a condição de armazenamento até que eles sejam colocados em suas embalagens primárias definitivas, para que possam ser liberados pela autoridade sanitária de portos e aeroportos. O prazo de validade deste tipo de produto deve levar em consideração o tempo máximo de armazenamento até a execução da embalagem primária.<sup>2</sup>

Os estudos de estabilidade podem ser realizados no exterior de acordo com as condições definidas na Resolução RE nº 1 de 2005, da Anvisa. Porém, os estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser realizados em solo brasileiro. Sendo assim, o importador deve fazer o estudo de estabilidade de acompanhamento, ainda que todo o estudo de estabilidade já tenha sido realizado fora do país.<sup>2</sup>

#### *2.5.1.2. Estudo de Fotoestabilidade e Modelos Reduzidos de Plano de Estudo de Estabilidade*

Estudos adicionais, como o estudo de fotoestabilidade, podem ser necessários para a comprovação da estabilidade do produto farmacêutico dependendo das propriedades do produto em questão. Caso a indústria responsável pelo produto julgue que não seja necessária a apresentação do estudo de fotoestabilidade, a mesma deve apresentar uma justificativa técnica com evidência

científica de que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.<sup>2</sup>

É possível utilizar modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, desde que sejam seguidas as recomendações da Anvisa.<sup>2</sup>

#### *2.5.1.3. Relatório de Estudo de Estabilidade*

O relatório de estudo de estabilidade é um documento elaborado ao final o estudo, que deve conter informações importantes sobre o produto que está sendo analisado, sobre a realização do estudo e os resultados e conclusões obtidos durante a realização do estudo em questão. Este deve apresentar algumas informações descritas abaixo ou justificativa técnica de ausência:<sup>2</sup>

- *Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária;*
- *Número do lote para cada lote envolvido no estudo;*
- *Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados;*
- *Nome e endereço do fabricante dos princípios ativos;*
- *Aparência;*
- *Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma;*
- *Data de início do estudo;*
- *Teor do princípio ativo e método analítico correspondente;*
- *Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente;*
- *Limites microbianos.*

Ainda de acordo com a norma da ANVISA, RE nº 1 de 2005, para **formas farmacêuticas sólidas** a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- *Dissolução;*
- *Dureza.*

E para as **formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas**, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- pH;
- *Sedimentação pós agitação em suspensões;*
- *Clareza em soluções (Limpidez da solução);*
- *Separação de fase em emulsões e cremes;*
- *Perda de peso em produtos de base aquosa.*<sup>2</sup>

#### 2.5.1.4. Critérios de Avaliação

De acordo com a Resolução RE nº 1 de 2005 definida pela Anvisa, seguem alguns critérios de avaliação utilizados durante os estudos de estabilidade.

Para obter o prazo de validade provisório de 24 meses, que pode ser concedido através do relatório de estabilidade acelerada de 6 meses junto dos resultados preliminares de longa duração ou o relatório de longa duração de 12 meses, como citado anteriormente, os mesmos devem apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, sendo mantidas as demais especificações. Já para obtenção do prazo de validade definitivo, o relatório de estabilidade deve apresentar uma variação no doseamento do insumo farmacêutico ativo dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*<sup>22</sup>, e mantidas as demais características do produto.<sup>2</sup>

Caso sejam apresentados resultados em que a variação do doseamento do insumo farmacêutico ativo esteja entre 5,1% e 10,0%, o prazo de validade provisório será reduzido à metade, passando a ser de 12 meses.<sup>2</sup>

O doseamento no período inicial do estudo não pode ultrapassar as especificações do produto de acordo com as farmacopeias reconhecidas pela Anvisa ou, na ausência de informação farmacopeica, utilizar especificações de acordo com método validado conforme o *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*<sup>22</sup>. Caso a especificação farmacopeica e/ou proveniente de método validado permitir que o período inicial seja acima de 10% do declarado a variação da queda será analisada caso a caso.<sup>2</sup>

Existem produtos que necessitam de reconstituição ou diluição, nestes casos devem-se apresentar informações de estabilidade iniciais e finais que comprovem que o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas. Os estudos deste tipo de produto devem ser realizados utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.<sup>2</sup>

Existe outro caso específico, o de comprimidos efervescentes, que se faz necessário apresentar informações de estabilidade iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da abertura da embalagem primária sendo mantidos nas condições de armazenamento determinadas.<sup>2</sup>

Para produtos cujos cuidados de conservação sejam inferiores a 25°C e de uso exclusivo em hospitais e clínicas médicas, excepcionalmente, serão aceitos estudos de estabilidade nas condições especificadas para Zona II (25°C/60%UR), desde que seja devidamente comprovado que o produto não suporta as condições estabelecidas na Resolução RE nº 1 de 2005 dada pela Anvisa. Porém, a indústria responsável pelo registro do produto deve assegurar a conservação recomendada durante o transporte e a distribuição do produto farmacêutico em questão.<sup>2</sup>

#### *2.5.2. Seleção de Lotes*

Para estudos de estabilidade acelerada e longa duração que sejam realizados para fins de registro e alterações pós-registro de um produto farmacêutico, um ou três lotes devem ser selecionados, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes. Estes lotes amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto em escala industrial.<sup>2</sup>

Já para os estudos de acompanhamento, a amostragem deve seguir os parâmetros descritos a seguir:<sup>2</sup>

- *um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano.*



- *um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano.*
- *para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.*

O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração.<sup>2</sup>

### *2.5.3. Frequência dos Testes*

#### *2.5.3.1. Estudo acelerado*

Para este estudo, utilizar os tempos 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para os demais testes apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao período inicial.<sup>2</sup>

#### *2.5.3.2. Estudo de longa duração*

Para este estudo, utilizar os tempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para os demais testes, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao período inicial.<sup>2</sup>

#### *2.5.3.2. Estudo de acompanhamento*

A cada 12 meses deverão ser realizados todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade, relatório que deve ser disponibilizado no momento da inspeção, geralmente 12 e 24 meses.<sup>2</sup>

## **2.6. MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA**

Para que um método analítico quantitativo seja considerado como um método indicativo de estabilidade farmacêutica, ele deve ser validado de modo a comprovar

a sua capacidade de detectar alterações nas propriedades químicas, físicas e microbiológicas no produto farmacêutico, em função do tempo e das condições de armazenamento, de modo que o teor do insumo farmacêutico ativo, assim como dos produtos de degradação e outros componentes de interesse, possam ser exatamente detectados e quantificados.<sup>21</sup>

Este método deve ser capaz de detectar a quantificação do fármaco, isolado ou em formulação, na presença de interferentes como produtos de degradação e/ou produtos de interação.<sup>21</sup>

Os métodos indicativos de estabilidade farmacêutica precisam ser validados para garantir que este é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa e quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. Para tanto, deve ser realizada segundo orientações da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166/17, da ANVISA.<sup>22</sup> A validação da metodologia analítica para novos fármacos deve ser realizada com base nos resultados dos estudos de estabilidade em condições drásticas de armazenamento, que promovem a formação de produtos de degradação.<sup>21 e 22.</sup>

Deste modo, são preconizados que nos estudos de estabilidade sejam utilizados métodos analíticos que foram validados conforme as normas definidas pela ANVISA na Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166/17. Desta forma, pode-se garantir a confiabilidade dos resultados apresentados nos estudos de estabilidade.

### 3. CONCLUSÃO

A partir da revisão da literatura pode-se tomar conhecimento do grande número de fatores existentes que podem ser interferentes na estabilidade de um produto farmacêutico e causar sua instabilidade. Dentre eles, foram descritos os fatores extrínsecos, que são os fatores ambientais, os fatores intrínsecos, que estão relacionados com a estrutura e propriedades da molécula do insumo farmacêutico ativo, e os fatores inerentes à formulação, que são aqueles diretamente relacionados com a formulação farmacêutica, ativo + excipientes.

Para que os resultados obtidos nos diferentes períodos de análise do estudo sejam confiáveis, é crucial que o método analítico utilizado seja indicativo de estabilidade.

A estabilidade é fundamental para assegurar a qualidade, eficácia e segurança do medicamento que se pretende inserir no mercado para administração em pacientes. O desenvolvimento do estudo de estabilidade demonstra a qualidade do produto. Caso o medicamento seja mal formulado, fabricado, embalado, transportado e armazenado ele pode se transformar em um risco para a população, expondo assim a saúde do paciente.

#### 4. REFERÊNCIAS

- 1) WHO. Internacional Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Anex 5, WHO Technical Report Series. 863, 1996. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5516e/15.2.html>
- 2) BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005.
- 3) Carvalho JP, Santos AS, Sá AS, Teixeira CS, Nogueira MS. **Estabilidade de medicamentos no âmbito farmacológico**. Rev Farm Med. 2005; 34(6):22-7.
- 4) Ansel HC, Popovich NG, Allen-Jr LV. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 8. Ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. P. 775.
- 5) Matthews, B.R. **Regulatory aspects of stability testing in Europe**. Drug Dev Ind Pharm. 1999; 25(7):831-56.
- 6) Lucas TI, Bishara RH, Seevers RH. **Stability program for the distribution of drug products**. Pharm Technol. 2004; 2:68-73.
- 7) MERCOSUL. Resolução GMC 53, 1996. Aprova o regulamento técnico denominado " Estabilidade de Produtos Farmacêuticos" para aplicação da resolução GMC 23/95.
- 8) ANSEL, H. C.; Loyd V. A. e POPOVICH, N. G. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 595 p.
- 9) NUDELMAN, N. S. **Estabilidad de Medicamentos**. 1. ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1975. 179 p.
- 10) KOMMANABOYINA, B. e RHODES C. T. **Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage**. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.25, n.7, 857-868, 1999.
- 11) YOSHIOKA, S. e STELLA, V. S. **Stability of Drugs and Dosage Forms**. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000. 268 p.
- 12) LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A. e KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 1. ed. Lisboa: Fundação Galousté Guldenkian, 2001. Vol. II. 1017 p.

- 13) FIGUEIREDO, M. A. J. e LAPORTA, L. Requisitos Específicos para Formas Farmacêuticas Sólidas. Monografia - Curso de Formação Especializada em Análise de Registro de Medicamentos, Centro Universitário Franciscano. Santa Maria. 2003. 30p.
- 14) BRASIL. Consulta Pública nº 453, de 28 de dezembro de 2017. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- 15) Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 3rd ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- 16) BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 13 out. 2014.
- 17) SUGIMOTO I. et all. **Effects of grinding and drying on the solid-state stability of ampicillin trihydrate**, Chemical Pharmaceutica Bulletin. v. 32, 4963-4984, 1984.
- 18) WHO. Good Distribution Practices (GDP) for Pharmaceuticals Products. Disponível em <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18678en/>> Acesso em 15/05/2018.
- 19) ICH Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2), 2003. Disponível em <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/stability-testing-of-new-drug-substances-and-products.html>> Acesso em 20/05/2018.
- 20) World Health Organization - WHO; *Draft Regional Guidelines on Stability Testing of Active Substances and Pharmaceutical Products*, 2006.
- 21) FDA, Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft Guidance), Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1998.
- 22) BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Validação de métodos analíticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 24 jul. 2017.